Aus der Geb.-Gyn. Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Mannheim
Direktor: Prof. Dr. Holzbach

Die Lehre vom toxischen oder kapillären Kollaps

Eine historische Studie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der
Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ruprecht-Karl-Universität
zu Heidelberg

vorgelegt von
GERHARD WAGNER

Lane Medical Library

KARLSRUHE
DRUCK G. BRAUN G.M.B.H.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg

Dekan: Prof. Dr. Rodenwaldt — Referent: Prof. Dr. Runge

1940

Meiner lieben Mutter!

Die Frage nach dem Wesen jenes Zustandsbildes, das wir klinisch als Kollaps bezeichnen, ist ein Problem, das seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts in der Literatur zunehmende Bearbeitung erfahren hat. Die älteren hierüber vertretenen Anschauungen stellen das Herz als Motor des Kreislaufs in den Mittelpunkt der Betrachtung und sehen dementsprechend die Ursache des Kollapses in einem Versagen der Herztätigkeit. Durch das Sinken der Herzleistung gelangt nicht mehr genügend Blut in die Peripherie, und auf diese Weise kommt es zum Kollaps. So berichtet Stokes[1] in seinem Buch über die Krankheiten des Herzens über das Leiserwerden der Herztöne bei Fieberkranken sowie über eine gleichzeitig zu beobachtende Schwäche des Radialpulses. Er sieht die Ursache der bei Fieberkranken gefundenen Zirkulationsstörungen in einer Herzschwäche. Diese Auffassung über die im Verlaufe von Infektionskrankheiten auftretenden Kreislaufstörungen erhielt eine anatomische Erklärung in den von Virchow und anderen Autoren beschriebenen teilweise schweren Veränderungen des Herzmuskels bei derartigen Erkrankungen, ein Zusammenhang, der bereits von Stokes vermutet wurde. Eine weitere Stütze fand diese Ansicht in der klinischen Beobachtung von Veränderungen des Herzens, z. B. in Form von Dilatation der Herzhöhlen[2]. In gleicher Weise führte Griesinger[3] die im Bilde des Kollapses hervortretenden Symptome der Kreislaufstörung auf eine Schwäche des Herzens zurück. Naunyn und Quincke[4] gelangten demgegenüber an Hand von Tierversuchen zu dem Resultat, daß es sich beim Fieberkollaps nicht um eine Herzschwäche, sondern eine veränderte Blutverteilung infolge Gefäßerschlaffung handeln müsse. Sie suchten also die Ursache des Kollapses im Gebiet der Gefäße. Diesen Gedanken, daß Zirkulationsstörungen im Fieber durch Tonusänderungen des gesamten Gefäßsystems verursacht seien, äußerte Pfeuffer[5] bereits im Jahre 1844. Auch die im Fieber beobachtete

[1] Stokes, Die Krankheiten des Herzens, deutsch von Lindwurm, 1855; zit. nach Romberg u. Mitarbeitern, Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 64, 1899.

[2] Friedreich, Verh. der phys.-med. Ges. Würzburg, 1885; Bamberger, Krankheiten des Herzens, 1857; zit. nach Romberg u. Mitarbeitern.

[3] Griesinger, Virchows Handb. der speziellen Path. u. Therap. II, 2, 1857, zit. nach v. Lichtenberg: Über die Kreislaufstörung bei der Peritonitis und über die Kochsalz-Suprarenintherapie, 1909.

[4] Zit. nach Romberg, loc. cit.

[5] Pfeuffer, Zeitschr. rat. Med. I, pg. 409; zit. nach v. Lichtenberg, loc. cit.

Fortleitung der Pulswellen durch die Kapillaren erklärte Quincke[6] mit einer Entspannung der Gefäße. Marey[7] sah das Wesen des Kollapses in einer abnormen Blutverteilung.

Eine grundsätzliche Wandlung erfuhren die Theorien über die Entstehung des Kollapses durch die Arbeiten Rombergs und seiner Mitarbeiter. Romberg[8] und Mitarbeiter berichten in den „Untersuchungen über die allgemeine Pathologie und Therapie der Kreislaufstörungen bei akuten Infektionskrankheiten" über Versuche an Kaninchen, die mit Diphtheriebazillen, Pneumokokken und Pyocyaneus ausgeführt wurden. Die Autoren kamen im Gegensatz zu den früher vertretenen Anschauungen auf Grund ihrer Versuche zu dem Schluß, daß die bei Infektion mit Diphtherie, Pneumokokken und Pyocyaneus beobachteten Zirkulationsstörungen in maßgebender Weise nicht von einer Schädigung der Herzkraft, sondern von einer Lähmung der Gefäße abhänge. Sie konnten zeigen, daß das Herz zu einer Zeit, in der sich eine Reaktion auf sensible Reizung, d. h. ein Ansteigen des Blutdrucks, nicht mehr erzielen läßt, noch fähig ist, nach Bauchmassage, also nach Herbeiführung einer genügenden Füllung, den Druck in der Aorta in die Höhe zu treiben, während der Reflexvorgang, der unter normalen Umständen durch Reizung der Zentren in der Medulla oblongata Gefäßverengung und dementsprechend Druckanstieg im Splanchnicusgebiet verursacht, völlig aufgehoben ist. Die Frage, welcher Teil des Vasomotorensystems gelähmt wird, beantworten die Autoren auf Grund von Versuchen mit Chlorbarium dahin, daß es sich um eine zentrale Störung handeln müsse, da das Chlorbarium imstande ist, den gesunkenen Blutdruck nach intravenöser Injektion noch zu steigern. Nach Rombergs Ansicht müßte, wenn es sich um eine Lähmung der Peripherie handelte, die angegebene Wirkung des Chlorbariums auf den Blutdruck ausbleiben. Er folgert aus diesen Tatsachen eine Schädigung des Zentralnervensystems. Da ein schnelleres Schwinden der Reaktion auf sensible Reizung als auf asphyktische zu beobachten war, zogen Romberg und seine Mitarbeiter den Schluß, daß die Infektion hauptsächlich eine Schädigung des Vasomotorenzentrums in der Medulla oblongata zur Folge haben müsse. Das Vasomotorenzentrum hat in diesem Falle, wie bei der Halsmarkdurchschneidung, schon zu einer Zeit keine Wirkung mehr auf die Regelung des Blutdrucks, in der die im Rückenmark angenommenen Goltz'schen Zentren noch auf asphyktische Reizung ansprechen. Die Beteiligung des Herzens an der Schädigung des Kreislaufs ist nach Rombergs Auffassung eine sekundäre durch die Vasomotorenlähmung, im Speziellen durch die Gefäßerschlaffung, bedingte. Romberg weist darauf hin, daß die im Verlauf von Infektionskrankheiten auftretenden Kreislaufstörungen die für das kli-

[6] Quincke, Ziemssens Handbuch 2. Aufl. II; zit. nach Romberg, loc. cit.
[7] Marey, Circulation du Sang, Paris, 1881; zit. nach Romberg, loc. cit.
[8] Romberg u. Mitarb., Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 64, 1899.

nische Bild des Kollapses hinreichend bekannten Symptome (große Blässe, mangelnder Turgor der Haut, verfallene Züge, kühle Extremitäten, Darniederliegen der allgemeinen Körperkräfte) und nicht die charakteristischen Anzeichen der Herzschwäche wie Dyspnoe, Cyanose, Stauungsorgane und Oedeme zeigen. Ebenso fehlen am Herzen die Zeichen einer Insuffizienz des Herzmuskels (Dilatation der Herzhöhlen, Irregularität und Inäqualität der Herzaktion). Im Gegensatz hierzu fand Romberg bei seinen Diphtherietieren die am Krankenbett beobachteten Erscheinungen der Pulsverlangsamung und Irregularität, die beim Versuchstier genau wie bei der Diphtherie des Menschen in hochgradigen, parenchymatösen Veränderungen des Herzmuskels ihre anatomische Ursache haben. Romberg kommt zu der Ansicht, daß die im Verlaufe von Infektionskrankheiten auftretenden Herzmuskelschädigungen zwar komplizierend wirken, daß aber das Ausschlaggebende für die aufkommende Zirkulationsstörung die Vasomotorenlähmung ist. Päßler[9] konnte diese Anschauung von der Entstehung des Kollapses an Hand seiner Untersuchungen über die Therapie der im Verlaufe von akuten Infektionskrankheiten zu beobachtenden Kreislaufstörungen bestätigen. Es gelang ihm, zu zeigen, daß Herzmittel auf die durch eine Vasomotorenlähmung hervorgerufene Kreislaufschwäche kaum eine nachhaltige Wirkung auszuüben vermögen, daß demgegenüber aber Pharmaka, die eine erregende Wirkung auf das Vasomotorenzentrum besitzen, wie z. B. das Coffein, das Koriamyrtin und in zweiter Linie der Kampfer den gesunkenen Blutdruck wieder zu heben vermögen. Der intravenösen Kochsalzinfusion, wie er sagt, der „Einführung von mäßigen Flüssigkeitsmengen in den Kreislauf", spricht Päßler zwar eine günstige Wirkung, aber doch nur beschränkten therapeutischen Nutzen zu. Päßler stellte fest, daß nach erfolgter Infusion trotz des erhöhten Drucks der Erfolg der sensiblen Reizung genau so ausbleibt wie vor der Infusion. Es ergab sich für ihn daraus die Folgerung, daß die Drucksteigerung demnach nicht durch eine Besserung des Gefäßtonus, wie unter der Wirkung vasomotorenerregender Pharmaka, sondern lediglich durch die mechanische Nachfüllung zustande kommen müsse.

In einer im Jahre 1901 erschienenen Arbeit beschäftigt sich Heineke[10] mit der Klärung der Frage nach den Ursachen des peritonitischen Kollapses. Die von ihm angestellten Tierversuche führten zu dem Resultat, daß die Todesursache bei der an Kaninchen beobachteten Perforationsperitonitis in einer Lähmung der Zentren in der Medulla oblongata zu suchen sei, wobei nach seiner Ansicht nicht nur das Vasomotorenzentrum, sondern auch das Atemzentrum

[9] Päßler, Experimentelle Untersuchungen über die allgemeine Therapie der Kreislaufstörung bei akuten Infektionskrankheiten, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 64, 1899.

[10] Heineke, Experimentelle Untersuchungen über die Todesursache bei Perforationsperitonitis, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 69, 1901.

betroffen ist. Das hierdurch bedingte Sinken des Gefäßtonus hat ein Versacken der Blutmenge in die erschlafften Gefäßbezirke des Splanchnicusgebietes und damit eine ungenügende Füllung des übrigen Gefäßsystems zur Folge. Heineke sagt: „Die dem Herzen noch zuströmende und von diesem in die Aorta geworfene Blutmenge genügt nicht mehr, um die zur Aufrechterhaltung der Zirkulation notwendige Druckdifferenz zu schaffen: Der Kreislauf sistiert, der Organismus hat sich sozusagen in seine Bauchgefäße hinein verblutet." Auch er schließt wie Romberg und seine Mitarbeiter eine Beteiligung des Herzens an der Entstehung der bei der in seinen Tierversuchen künstlich erzeugten Perforationsperitonitis zur Beobachtung gelangten Kreislaufstörung aus, die, wie er betont, ihr Analogon in derjenigen bei Infektionskrankheiten besitzt.

Die von Romberg und seinen Mitarbeitern sowie von Heineke in Tierversuchen erzielten Resultate wurden von v. Lichtenberg[11] und Heidenhain[12] für den Verlauf der menschlichen Peritonitis bestätigt. Beide Autoren machen für die im klinischen Bilde der Peritonitis so charakteristische Kreislaufstörung ein Sinken des Gefäßtonus, dieses auf einer Schädigung des Vasomotorenzentrums beruhend, verantwortlich. Intravenöse Kochsalzinfusionen haben nach Heidenhains Feststellungen keinen weiteren Wert als den einer mechanischen Füllung des Gefäßsystems, eine Beobachtung, über die Päßler bereits auf Grund seiner Tierversuche berichtet. Heidenhain erwähnt hier die Versuche Bohnheims[13], mittels Infusion großer Kochsalzmengen das nach der Heineke'schen Auffassung infolge der Erweiterung der Splanchnicusgefäße leergelaufene übrige Gefäßsystem wieder aufzufüllen. Heidenhain vermißt bei Anwendung dieser Methode eine nachhaltige Wirkung. „Ist das eingefüllte Wasser ausgeschieden, was ja ziemlich schnell geschieht, so muß das Gefäßsystem nachgefüllt werden" (Heidenhain). Demgegenüber glaubte er im Adrenalin ein Mittel gefunden zu haben, das bei Zusatz zu intravenös zu infundierender Kochsalzlösung imstande sei, eine anhaltende Wirkung bei der peritonitischen Kreislaufstörung zu erzielen. Die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins erklärte Heidenhain ebenso wie die beobachtete Besserung der Pulsfüllung und das Nachlassen der Pulsfrequenz mit einer direkten Einwirkung des Adrenalins auf das Vasomotorenzentrum. Er glaubte,

[11] v. Lichtenberg, Über die Kreislaufstörung bei der Peritonitis und über die Kochsalz-Suprarenin-Therapie, 1909.

[12] Heidenhain, Über die Behandlung der peritonitischen Blutdrucksenkung mit intravenöser Suprarenin-Kochsalzinfusion nebst Bemerkungen über peritonitisches Erbrechen, Mitteilg. aus den Grenzgebieten der Med., 1908.

[13] P. Bohnheim, Heilungsresultate bei Peritonitis diffusa im Anschluß an ein akut in die Bauchhöhle perforiertes Magen- oder Duodenalulcus, Deutsche Zeitschr. für Chirurg., Bd. 75, pg. 389, zit. nach Heidenhain.

auf diese Weise in seinen klinischen Beobachtungen eine Bestätigung für die Romberg'sche Hypothese gefunden zu haben. Heineke[14], der sich in einer im Jahre 1909 veröffentlichten Arbeit mit dieser Frage beschäftigte, erkennt jedoch die von Heidenhain behauptete anhaltende Adrenalinwirkung nicht an. Nach seinen Beobachtungen läßt sich durch intravenöse Adrenalingaben im Kollaps keine nachhaltige Blutdruckerhöhung bewirken. Die mit Adrenalin erzeugte Blutdrucksteigerung ist nur eine vorübergehende. Die Adrenalinwirkung ist flüchtig. Die nach intravenösen Adrenalin-Kochsalzinfusionen beobachtete nachhaltigere Wirkung ist nach Heineke's Ansicht der Kochsalzinfusion zuzuschreiben. Eine dauernde Blutdrucksteigerung kann nach Heineke's Untersuchungen mit Adrenalin nicht erzielt werden. Die von Heidenhain vermutete spezifische Wirkung des Adrenalins auf das Vasomotorenzentrum lehnt Heineke ab. Die als Adrenalinwirkung angesprochene Verlangsamung des Pulses erklärt Heineke mit einer durch die Umlagerung der Gesamtblutmasse bedingten besseren Durchblutung des Gehirns, die eine Erholung des Gefäßzentrums zur Folge haben soll.

Die bei Anwendung der von Heidenhain angegebenen Methode der Therapie der peritonitischen Blutdrucksenkung mittels Adrenalin erzielten Erfolge waren durchaus nicht befriedigend. Vielfach wurde nur eine flüchtige, wenn nicht überhaupt keine, Wirkung gesehen. Noch weniger bestand eine einheitliche Anschauung über den Angriffspunkt des Adrenalins. Diese Tatsachen waren Holzbach[15] Veranlassung zu dem Versuch einer Klärung der pharmakologischen Grundlagen der Adrenalinwirkung. In einer im Jahre 1912 veröffentlichten Arbeit betrachtet er die Frage der peritonitischen Blutdrucksenkung unter völlig neuen Gesichtspunkten[16]. Er verließ damals als erster den bis dahin unter Zugrundelegung der von Romberg aufgestellten Theorie beschrittenen Weg. Wie Heineke konstatierte auch er bei einmaliger Adrenalininjektion nur eine vorübergehende Wirkung. Auch Holzbach konnte, genau wie Heineke, die von Heidenhain behauptete nachhaltige Wirkung des Adrenalins bei Anwendung der von Heidenhain angegebenen Methode in seinen Beobachtungen am Krankenbett nicht bestätigen. Dies gab ihm Veranlassung zu der Fragestellung, ob es nicht möglich sei, mittels durch längere Zeit fortgesetzter Zu-

[14] Heineke, Über den Wert der intravenösen Adrenalin-Kochsalzinfusionen bei der Behandlung der Peritonitis. Klin. Erfahrungen u. experimentelle Untersuchungen, Arch. f. klin. Chirurg., Bd. 90, 1909.

[15] Holzbach, Die pharmakologischen Grundlagen für eine intravenöse Adrenalintherapie bei der Peritonitis. Vortrag auf dem 40. Chirurgenkongreß Berlin 1911. Münch. Med. Wochenschr., 1911, Nr. 21.

[16] Holzbach, Experimentell-pharmakologische Studie zur Frage der peritonitischen Blutdrucksenkung, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 70, 1912.

fuhr von Adrenalin-Kochsalzlösung einen nachhaltigen therapeutischen Erfolg zu erzielen. Die Tatsache, daß durch kontinuierliche Applikation eine konstante Adrenalinwirkung verursacht wird, hatte bereits Kretschmer[17] an Hand von Tierversuchen nachgewiesen. Mit Rücksicht darauf, daß die damals in der Literatur vertretenen Ansichten über die Herz- und Gefäßwirkung des Adrenalins durchaus nicht einheitlich waren, widmete Holzbach zunächst umfangreiche Tierversuche der Klärung dieser Frage. Zur Anwendung gelangten in diesen Versuchen Arsen und Veronal, die in ihren Vergiftungsbildern — besonders das Veronal — eine weitgehende Analogie mit den Erscheinungen der peritonitischen Blutdrucksenkung, sowie auch einen ausgesprochenen Antagonismus gegenüber Adrenalin zeigen. Holzbach kam zu dem Ergebnis, daß die durch Arsen gesetzte Kreislaufstörung sich durch Adrenalininjektion kompensieren läßt. Auch hier sah er wieder die Flüchtigkeit der Adrenalinwirkung und konnte feststellen, daß eine kontinuierliche Blutdrucksteigerung eine kontinuierliche Zufuhr von Adrenalin in den Kreislauf voraussetzt, sowie daß derartige Infusionen ohne Schaden für den Organismus über längere Zeit hin ausgeführt werden können. Wie Arsen und Veronal die Gefäße erweitern, bewirkt Adrenalin eine Verengerung derselben. Auch am Herzen besteht ein deutlicher Antagonismus zwischen Arsen einerseits und Adrenalin andererseits. Die Kreislaufwirkung des Veronals unterscheidet sich von derjenigen des Arsens im Wesentlichen in der Beeinflussung des Herzens. Die im Verlauf der Arsenvergiftung auftretende Herzschädigung fehlt der Veronalvergiftung. Im übrigen fand Holzbach hinsichtlich der Adrenalinwirkung die bei der Arsenvergiftung konstatierten Tatsachen bestätigt. Den Angriffspunkt des Veronals verlegte Jakobj[18] in die Kapillarwand, während über das Arsen bereits Schmiedeberg[19] den Gedanken äußert, „daß das Arsenik in eigenartiger Weise die Wandungen der Kapillaren vergiftet."

Holzbach und Jakobj berichten über gemeinsam vorgenommene Versuche, an Hand deren sie mittels Curarisierung der peripheren, vasokonstriktorischen Nervenendapparate zeigen konnten, „daß das Adrenalin peripher vom Nervenendapparat in der Gefäßwand angreift" (Holzbach). Fußend auf der Analogie zwischen den Bildern der Arsen- bzw. Veronalvergiftung einerseits und der bei der Peritonitis beobachteten Kreislaufstörung andererseits, schloß Holzbach, daß es sich in beiden Fällen um die gleiche Ursache,

[17] Kretschmer, Dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und über den Wirkungsmechanismus des Adrenalins. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 57, 1907.

[18] Jakobj, Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals, Arch. für exper. Path. u. Pharm., Bd. 66, 1911.

[19] Schmiedeberg, Grundriß der Arzneimittellehre, 3. Aufl., 1895.

nämlich um eine Kapillarvergiftung handeln müsse. Es gelang ihm, an Tierversuchen, die nach den von Heineke angegebenen Versuchsbedingungen mit Bariumchlorid vorgenommen wurden, nachzuweisen, daß die im Verlaufe der bei seinen Versuchstieren künstlich erzeugten Peritonitis auftretende Kreislaufstörung tatsächlich auf einer Kapillarvergiftung beruht. Holzbach sagt hierüber: „die im Körper kreisenden Gifte der Peritonitis haben genau wie das Sepsin, das Arsen und das Veronal zunächst keinerlei zentrale Wirkung; sie greifen vielmehr an der Kapillargefäßwand direkt an. Die Folge dieser Schädigung der Kapillaren ist eine Dilatation des ganzen Kapillarnetzes, ein Abströmen der Hauptkörperblutmasse in dieses enorme Stromgebiet und damit eine fortschreitende Anaemisierung der Zentralorgane. Jetzt erst, wo die Zirkulation des Zentralnervensystems daniederliegt, verlieren die gefäßinnervierenden Zentren, das Atemzentrum usw., ihre Reaktionsfähigkeit. Sie antworten nicht mehr auf die ihnen adaequaten Reize, können aber durch Wiederherstellung ausreichender Zirkulation wieder zur Erregung gebracht werden. Die Ursache der peritonitischen Blutdrucksenkung stellt sich mithin dar als reine Kapillarvergiftung".

Die von Holzbach aufgestellte Hypothese steht in einem grundsätzlichen Gegensatz zu der von Romberg und Mitarbeitern sowie Heineke vertretenen Anschauung. Romberg folgerte aus seinen Versuchsergebnissen, daß im Falle einer an der Peripherie angreifenden Schädigung des Gefäßsystems intravenöse Applikation von Bariumchlorid ohne Wirkung auf den erschlafften Gefäßtonus bleiben müsse. Eine durch Barytinjektionen hervorgerufene Blutdrucksteigerung setzt seiner Ansicht nach eine noch vorhandene Funktionstüchtigkeit der peripheren Apparate voraus, mit der weiteren Folgerung, daß in diesem Falle eine Lähmung des Vasomotorenzentrums für die Blutdrucksenkung verantwortlich zu machen sei. Holzbach sagt hierüber: „Der fundamentale Irrtum bei Rombergs wie bei Heinekes Versuchen besteht in einer Verkennung der Grundlagen für die Barytwirkung." Über die Holzbachs Versuchen zugrundeliegende Eigenschaft des Arsens, eine Vergiftung der Kapillaren herbeizuführen, wurde zuerst von Schmiedeberg berichtet. Daß die bei der akuten Arsenvergiftung beobachteten klinischen Symptome nicht, wie man ursprünglich annahm, auf einer lokalen Ätzwirkung, sondern auf einer Kreislaufstörung beruhen müsse, wurde bereits von Boehm und Unterberger[20] vermutet. Die genannten Autoren sahen nach Verabreichung giftiger Dosen arseniger Säure in ihren Warmblüterversuchen eine deutliche Abnahme des arteriellen Drucks. Da auf der Höhe der Vergiftung weder durch direkte noch reflektorische oder durch Splanchnicus-

[20] Boehm u. Unterberger, 1874, zit. nach Pistorius, Beitrag zur Pathologie der akuten Arsenikvergiftung, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1883.

reize eine Blutdrucksteigerung zu erzielen war, außerdem eine entsprechende Reaktion (Gefäßlähmung) am Kaninchenohr vermißt wurde, es sich demnach um keine allgemeine Gefäßerschlaffung handeln konnte, nahmen Boehm und Unterberger an, das beobachtete Absinken des Blutdrucks sei einerseits auf eine „Lähmung der Unterleibsgefäße", im übrigen auf eine verminderte Leistungsfähigkeit des Herzmuskels zurückzuführen. Pistorius[21] bestätigt diese Ergebnisse. Er nimmt darüber hinaus eine Änderung der Erregbarkeitsverhältnisse in der Medulla oblongata an.

In seiner im Jahre 1907 veröffentlichten Arbeit „Über die Vergiftung der Blutkapillaren" reihte Heubner[22] das Arsen unter eine Anzahl von Stoffen ein, die eine spezifisch kapillarvergiftende Wirkung besitzen. Gegenstand seiner Untersuchungen waren damals einige Gold-, Silber- und verschiedene andere Schwermetallsalze, Arsen- und Antimonverbindungen sowie die Alkaloide Emetin und Sepsin. Heubner unterscheidet hier „wirkliche Kapillargifte" von entzündungserregenden Mitteln, wie z. B. dem Cantharidin. Die letzteren wirken reizend auf sämtliche Gewebselemente, mit denen sie in Berührung kommen. Die durch sie verursachte Hyperaemie ist eine sekundäre, allenfalls eine Teilerscheinung. Im Gegensatz dazu besitzen die wirklichen Kapillargifte eine spezifische Wirkung auf die kontraktilen Bestandteile der Blutkapillaren, ohne irgendwelche Wirkung auf die übrigen Gewebselemente. Sie führen eine Erschlaffung der kontraktilen Elemente der Kapillaren herbei. Ausgiebige Versuche stellte Heubner mit Goldsalzen an. Die bei den hiermit erzeugten akuten Vergiftungen auftretende Blutdrucksenkung erklärte Heubner mit einer „Verblutung in die Kapillaren". Es kommt zu einer Blutüberfüllung der Kapillaren und kleinen Venen; „infolgedessen sinkt der Blutdruck", sagt Heubner; und weiter: „Ich sehe keine Schwierigkeit in der Annahme, daß völlige Entspannung der Kapillaren allein das Sinken des Blutdrucks bedingt. Denn auch die intensivste Anspannung der Arterien kann nicht nach dem Herzen wirken, wenn nach der Peripherie zu jeder Widerstand aufhört." Im Laufe der angegebenen Versuche vorgenommene histologische Untersuchungen ergaben eine beträchtliche Blutfülle der kleinen Venen sowie eine Vermehrung der Kapillaren. Auch Blutaustritte ins Gewebe wurden speziell in der Leber gefunden. Heubner konnte hier sogar die Rupturstellen an den kleinsten Gefäßen nachweisen, und zwar handelte es sich hier immer um Kapillaren und kapillare Venen, während, wie der Autor hervorhebt, „die kleinen Arterien überall stark zusammengezogen, meist ohne Lumen" waren. Ähnlich wie hier die Gold-

[21] Pistorius, loc. cit.

[22] Heubner, Über die Vergiftung der Blutkapillaren, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 56, 1907.

salze, verhalten sich die früher aufgezählten, von Heubner als „Kapillargifte des Typus Goldsalz" bezeichneten Verbindungen. Auffallend ist immer wieder die an den inneren Organen, vornehmlich den Bauchorganen, sich einstellende Hyperaemie. Die Frage, ob sich mit der Kapillarvergiftung eine Wirkung auf die Arterien verbindet, ließ Heubner seinerzeit offen. Er war der Auffassung, daß „auch ohne Arterienlähmung" alle Erscheinungen hinreichend erklärt wären. An dieser Stelle findet sich ein Verweis auf Schmiedeberg, der schon erkannt hatte, daß die z. B. in tiefer Chloralhydrat-Narkose zu beobachtende Gefäßlähmung grundsätzlich von der durch Arsen gesetzten Hyperaemie zu unterscheiden ist.

Über Heubners Ausführungen entsprechende Ergebnisse berichtet vor ihm schon Faust[23], der Tierversuche mit Sepsin anstellte. Er fand bei diesen Versuchen eine allgemeine Hyperaemie der Bauchorgane, Blutreichtum und Schwellung der Milz sowie haemorrhagische Infarkte des genannten Organs, außerdem bei der mikroskopische Untersuchung Blutaustritte und kleine Abszesse. Bedeutsamerweise unterstreicht hier Faust ganz besonders, daß „die Blutextravasate nicht als Folge der Verlegung oder Verstopfung der Blutbahnen aufgefaßt werden können." Die durch Sepsinvergiftung verursachten Erscheinungen im Splanchnicusgebiet stellt Faust in Parallele mit der von Schmiedeberg vertretenen Auffassung von der Wirkung des Arsens auf die Blutkapillaren des Mesenterialgebietes. Die im Verlaufe der Sepsinvergiftung auftretende Kapillarwirkung ist nach Fausts Auffassung, speziell weil entzündliche Veränderungen von ihm nicht festgestellt wurden, eine Kapillarvergiftung.

Mautner und Pick[24] berichten in ihrer im Jahre 1915 erschienenen Arbeit „Über die durch‚Schockgifte' erzeugten Zirkulationsstörungen" über Gefäßreaktionen in der Leber und Lunge beim Histamin- und Peptonschock sowie beim anaphylaktischen Schock. Die Autoren konstatierten bei intravenöser Verabreichung von Schockgiften einen Krampf der Leberkapillaren, und zwar nur bei Fleischfressern, während die Herbivorenleber keine Reaktion auf diese Gifte zeigte. Als anatomisches Substrat für diese Lebersperre fanden, wie Mautner[25] später berichtet, Arrey und Simonds eine besondere Muskelversorgung der kleinen Gefäße im Bereiche der Vena hepatica. Mautner und Pick nahmen seinerzeit das Vorhandensein eines besonderen Gefäßnervenapparates in der Carnivorenleber an, welcher der Leber der Pflanzenfresser fehlen soll. Bei mit Pepton und Histamin an Hunden und Katzen erzeugten Schockzuständen fanden die Autoren einen Krampf der Lungenkapillaren mit entsprechendem Druckabfall im großen Kreislauf infolge unzureichender Blutfüllung des linken Herzens, so-

---

[23] Faust, Über das Fäulnisgift Sepsin, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 51, 1904.

[24] Mautner und Pick, Über die durch „Schockgifte" erzeugten Zirkulationsstörungen, Münch. Med. Wochenschr., 62. Jahrg., 1915.

[25] Mautner, Über die pharmakologische Beeinflussung der Leber, Klin. Wochenschr., 1924, Bd. 3.

wie Druckanstieg in der Arteria pulmonalis, was Dale und Laidlaw[26] bereits für das Histamin, sowie Schultz und Airila[27] für den anaphylaktischen Schock nachgewiesen hatten. Mautner und Pick betrachten diese Gefäßsperren als Regulationsmechanismen, deren einer die Füllung des rechten, der andere die Füllung des linken Herzens regelt. Sie erklären auf Grund ihrer Versuchsergebnisse die nach Einverleibung von Histamin beim Kaninchen auftretende Blutdrucksteigerung mit einem Krampf der Darmgefäße, die beim Hunde unter gleichen Voraussetzungen beobachtete Blutdrucksenkung mit einem Gefäßkrampf in der Leber und Lunge. Zwischen diesen Extremen soll es Zwischenstufen geben, die je nachdem mehr nach der einen oder anderen Seite hin charakterisiert sind.

Holzbach[28] widerspricht dieser Auffassung in seiner 1931 erschienenen Arbeit über den Kollaps. Er sagt hier: „Es ist behauptet worden, daß das Histamin bei Fleischfressern einen Kreislaufkollaps hervorruft, bei Kaninchen, Meerschweinchen usw. dagegen nicht. In diesem Umfange ist diese Angabe nicht haltbar. Feldberg fand beim Kaninchen, ebenso wie bei anderen Nagetieren, das Histamin durchaus als Kapillargift wirksam, und wir selbst (Holzbach und Kottlors) haben mit Histamin am Kaninchen experimentiert und damit eine charakteristische Kapillarvergiftung hervorrufen können."

Wie Heubner[29] mitteilt, wurde über eine selbständige Kontraktionsfähigkeit der Kapillaren erstmals von Stricker berichtet. Rouget beschrieb im Jahre 1873 die nach ihm als „Rougetsche Zellen" benannten Gebilde in der Kapillarwand, in größerem oder geringerem Abstand um das Endothelrohr gelagerte kontraktile Zellen, die von Rouget als Träger der konstriktorischen Fähigkeit der Kapillaren angesprochen wurden. Dieser Befund wurde später von anderen Autoren (Siegmund Mayer, Steinach und Kahn, Vimtrup) bestätigt[30].

Nachdem Ebbecke[31] in seiner umfangreichen Arbeit „Über die lokale und vasomotorische Reaktion der Haut und der inneren Organe" den Beweis für die Unabhängigkeit der Kapillarreaktion von den Kaliberschwankungen der Arterien erbracht hatte, gelang es Dale und Richards[32] kurze Zeit darauf, darzutun, daß das Hista-

---

[26] Dale und Laidlaw, zit. nach Mautner und Pick, loc. cit.

[27] Schultz und Airila, zit. nach Mautner und Pick, loc. cit.

[28] Holzbach, Der Kollaps, Beiträge zur Kenntnis der Kreislaufinsuffizienz bei Infektionskrankheiten, bei der Peritonitis usw., Würzburger Abhandlg., 1931.

[29] Heubner, Physiologie und Pharmakologie der Blutkapillaren, Klin. Wochenschr., 2. Jahrg., 1923, Nr. 43.

[30] Krogh, Anatomie und Physiologie der Kapillaren, 2. Aufl., 1928, deutsch v. Feldberg.

[31] Ebbecke, Über die lokale und vasomotorische Reaktion der Haut und der inneren Organe, Pflüger's Archiv, Bd. 169, Jahrg. 1917.

[32] Dale u. Richards, zit. nach Krogh, loc. cit.

min, in kleinen Mengen appliziert, im Gegensatz zum Acetylcholin, das den Tonus der Arterien herabsetzt, eine Erweiterung der Kapillaren bewirkt. Diese Tatsache wurde von ihnen durch eine Reihe interessanter Untersuchungsergebnisse belegt. Dale und Laidlaw[33] nahmen Tierversuche mit Histamin bei stärkerer Dosierung vor. Das Resultat war eine beträchtliche Senkung des arteriellen Drucks, die sich jedoch durch intravenöse Kochsalzinfusionen schnell beheben ließ, ein Beweis dafür, daß es sich ebensowenig um eine Verminderung der Herzkraft wie eine solche des peripheren arteriellen Widerstandes handeln konnte (Krogh). Letztere Tatsache steht in einem interessanten Vergleich zu der schon viel früher von Heineke gemachten Erfahrung, daß im Falle der peritonitischen Blutdrucksenkung eine Auffüllung des Gefäßsystems durch intravenöse Infusion von Kochsalzlösung eine nur vorübergehende Besserung des darniederliegenden Kreislaufs zur Folge hat. Die von Dale und Laidlaw beobachtete Blutdrucksenkung bei Histamininjektion fand ihre Erklärung in einem Versacken des Blutes in den erweiterten Kapillaren und kleinen Venen, insbesondere jenen des Mesenterialgebietes. Den histologischen Nachweis hierfür erbrachte 2 Jahre später Rich[34] (1921) am Omentum von Katzen, das er sofort nach erfolgter Histamininjektion mit Zenker'scher Flüssigkeit fixierte (Krogh). Übereinstimmend mit Ebbeckes Anschauung von der Selbständigkeit der Kapillarreaktionen kommt 1918 Krogh[35] auf Grund mikroskopischer Untersuchungen zu dem Resultat, „daß die Kapillaren nicht bloß passiv durch arteriellen Blutdruck gedehnt werden, sondern einen eigenen Tonus besitzen und unabhängig von den entsprechenden Reaktionen in den Arterien Zusammenziehungen und Erschlaffungen zeigen können". Heubner[36] ist der gleichen Ansicht, daß die Kapillaren in ihrer Funktion als selbständig anzusehen sind. Er sagt: „Die Wand der Kapillaren ist kontraktil und innerviert, und zwar unabhängig von Innervation und Kontraktionszustand der Arterien." Die Frage nach der Tonusregulation der Kapillaren wurde bisher von den verschiedenen Autoren nicht einheitlich beantwortet.

Ebbecke[37] vertritt hinsichtlich des Zustandekommens der bei lokaler Gewebsreizung auftretenden Hyperaemie folgende Auffassung. Durch Auflockerung der Zellmembranen kommt es zum Austritt von Stoffwechselprodukten aus den Gewebszellen. Die Wirkung dieser Stoffwechselprodukte erstreckt sich genau wie auf umgebende gleichartige Zellen oder Nerven (Schmerzempfindung) auch auf die Wände

[33] Dale u. Laidlaw, zit. nach Krogh, loc. cit.

[34] zit. nach Krogh, loc. cit.

[35] loc. cit.

[36] Heubner, loc. cit.

[37] Ebbecke, Über Gewebsreizung und Gefäßreaktion, Pflüger's Arch., Bd. 199, 1923.

der Blutkapillaren und ruft so eine Kapillarerweiterung hervor. Die Einwirkung auf die Kapillarwand erfolgt hiernach also auf dem Umwege über die den Kapillaren benachbarten Gewebszellen. In gleicher Weise kommt die Hyperaemie bei Entzündungen zustande, und auch unter normalen Umständen wirkt die Tätigkeit der benachbarten Gewebszellen und die damit von ihnen abgegebenen Stoffwechselprodukte regulativ auf die Kapillarweite. Ebbecke bringt die verschiedenen Formen der Hyperaemie auf einen Nenner: Ob es sich um eine mechanische, chemische oder elektrische Reizung oder um eine Entzündung handelt, der Entstehungsmechanismus der Hyperaemie ist in allen Fällen der gleiche.

Ricker und Regendanz[38] machen für die Entstehung lokaler Zirkulationsstörungen eine Einwirkung der angewandten Reize (chemische, thermische) auf die Gefäßnerven verantwortlich. In ihren Versuchsreihen beobachteten die Autoren an den Blutgefäßen nach Applikation chemischer oder thermischer Reize auftretende Veränderungen bis zur Stasebildung. Sie gelangten zu dem Ergebnis, daß mit zunehmender Stärke des angewandten Reizes eine „stufen"-weise verschiedene Erregung bzw. Lähmung der antagonistischen Innervation eintritt. Nach ihren Untersuchungen haben schwache Reize eine Dilatatorenerregung, mittlere Reize eine Konstriktorenreizung im Bereiche der Arterien sowie im Kapillargebiet, starke Reize eine Konstriktorenlähmung mit gleichzeitiger Erregung der Dilatatoren, die dann aber gleichfalls in eine Lähmung übergeht, zur Folge. Der Dilatatorenerregung bei schwacher Reizung entspricht eine Beschleunigung der Blutströmung in der erweiterten Strombahn, der Konstriktorenerregung bei Reizen mittlerer Stärke eine Verlangsamung. Die im Gefolge starker Reize auftretende Dilatatorenerregung und Konstriktorenlähmung sowie die sich hieran anschließende Lähmung der Dilatatoren bewirkt zunächst eine beschleunigte Strömung die sich jedoch alsbald in das Stadium der „praestatischen Verlangsamung" umkehrt, um bei der völligen Stase zu enden. Die zuletzt auftretende Verlangsamung der Strömung mit der ihr folgenden Stase ist nach Auffassung von Ricker und Regendanz durch eine auf die dem betroffenen Kapillargebiet vorgelagerten Arterien fortgeleitete Reizwirkung abnehmenden Grades, welche eine Verengung bewirkt, zurückzuführen. Die Autoren bezeichnen diesen Vorgang als „segmentäre zentripetale Erregung". Tritt die Stase bei Einwirkung sehr starker Reize schnell ein, so fällt das der praestatischen Verlangsamung vorangehende Stadium der Strömungsbeschleunigung aus. Zusammenfassend kamen Ricker und Regendanz als Ergebnis ihrer Untersuchungen zu folgendem Schluß: „Auf die kürzeste Formel gebracht, lautet das Ergebnis unserer Untersuchungen, daß die örtlichen Kreislaufstörungen durch Reizung des Gefäßnervensystems entstehen und gemäß dem verschiedenen Aus-

[38] Ricker und Regendanz, Virchows Archiv 231.

fall der Reizung in verschiedenen Formen, Typen ablaufen. Neben diesen Satz stellen wir den anderen — aus der theoretischen Bearbeitung von Beobachtungstatsachen hervorgegangenen —, daß die Gewebsveränderungen abhängig von den Kreislaufveränderungen auf Grund der durch sie veränderten Beziehungen zwischen dem Blute und dem Gewebe entstehen und ablaufen."

Heubner[39] berichtet in seiner Arbeit „Über die Physiologie und Pharmakologie der Blutkapillaren" über Untersuchungen von Doi, in denen letzterer das Vorhandensein einer dilatatorischen Innervation der Kapillaren nachweisen konnte. Heubner sagt zu dem Problem des Angriffspunktes von Reizen, die eine Kapillarerweiterung zur Folge haben, an der zitierten Stelle: „Man wird bei gerechter Würdigung aller bekannten Tatsachen zwei physiologische Möglichkeiten der Entstehung einer Kapillarerweiterung zugeben müssen: erstens durch primäre Erregung der Dilatatoren, sei es vom Zentrum her, sei es lokal, zweitens sekundär durch Wirkung von primär im Gewebe gebildeten Stoffen; unentschieden bleibt, ob auch diese stets auf die Dilatatoren oder zuweilen unmittelbarer auf die Zellen des Kapillarrohres wirken. Zu diesen beiden physiologischen Fällen gesellen sich noch pathologische, nämlich Lähmung der Konstriktoren oder der kontraktilen Zellen selbst. Im Einzelfall wird also immer die Frage zu erörtern sein, welche dieser Möglichkeiten die Ursache einer kapillären Hyperaemie ist." Heubner[40] nimmt auf Grund seiner Untersuchungen, die der Prüfung der Wirkungsweise zahlreicher Reizstoffe galten, eine spezifische Wirkung auf die verschiedenen Gewebselemente an und unterscheidet neben Giften mit reiner Kapillarwirkung, reinen Nervenreizgiften und reinen Zellgiften solche, bei denen sich diese Wirkungsformen kombiniert finden. So handelt es sich z. B. beim Dionin um ein reines Kapillargift, beim Histamin um ein Kapillar- und Nervengift, beim Arsen um ein Zellgift mit Kapillarwirkung, beim Senföl um ein Zellgift, das gleichzeitig sowohl eine Kapillar- wie Nervenreizwirkung ausübt. Den Kapillargiften wie den Nervenreizgiften spricht Heubner entzündungserregende Eigenschaften ab. „Weder Nervenreizgifte, noch Kapillargifte sind ‚entzündungserregend', sondern immer nur Zellgifte." Stoffe, die alle drei der angegebenen Eigenschaften in sich vereinigen, vermögen am ehesten Bilder zu erzeugen, welche die charakteristischen Symptome einer Entzündung aufweisen. Heubner betont, daß eine scharfe Trennung der „Zellgifte" nach ihrer Wirkungsweise von anderen Reizstoffen sich schwer durchführen läßt, da es sich bei der Kapillarwand wie beim Nerven ebenfalls um „Zellmaterial" handle. Er erwähnt hier die Möglichkeit eines Frei-

[39] Heubner, loc. cit.

[40] Heubner, Zur Pharmakologie der Reizstoffe, Archiv f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 107, 1925.

werdens von Stoffwechsel- und Zerfallsprodukten bei Schädigung von Gewebszellen, die ihrerseits eine kapillarerweiternde Wirkung und ebenso eine erregbarkeitssteigernde auf den sensiblen Nerven entfalten können.

Krogh[41] beschäftigt sich in seinem Buch über die „Anatomie und Physiologie der Kapillaren" eingehend mit der Frage der Kapillarreaktionen. Hinsichtlich des anatomischen Nachweises der Innervation der kleinsten Gefäße betont er die Unzulänglichkeit der vorliegenden anatomischen Befunde. Demgegenüber geben die zahlreich vorhandenen Untersuchungsergebnisse auf dem Gebiete der Physiologie Anhaltspunkte für bestimmte Beziehungen zwischen Nervensystem und Kapillarreaktionen. Krogh berichtet über eigene Versuche sowie über eine Reihe von Untersuchungsergebnissen anderer Autoren, die auf eine Beeinflussung der Kapillarreaktionen durch das Nervensystem schließen lassen. Eine weitere Form der Kapillarreaktionen bilden diejenigen auf direkte und indirekte Reizung. Zu den Reaktionen auf direkte Reizung ist neben der Ansprechbarkeit der Kapillaren auf physikalische Einwirkung (mechanische, thermische, elektrische Reize) die Wirkungsweise verschiedener chemischer Agentien zu rechnen. Hierher gehören die von Krogh berichtete kapillarerweiternde Wirkung des Urethans, die von Heubner beschriebenen Kapillargifte, das Histamin usw. Die über die Wirkungsweise des Adrenalins herrschenden Ansichten sind nicht einheitlich. Eine exquisit konstringierende Wirkung auf Arterien wie Kapillaren besitzt das Pituitrin. Indirekte Reaktionen werden, abgesehen von physikalischen Reizen (mechanische, thermische; ultraviolette Strahlen) durch die verschiedensten chemischen Wirkstoffe, speziell auch durch Pepton und artfremde Eiweißkörper hervorgerufen. Unter die Rubrik der indirekten Kapillarreaktionen ist nicht zuletzt auch die reaktive Hyperaemie einzureihen. Hinsichtlich des Zustandekommens der indirekten Kapillarreaktion teilt Krogh die von Lewis[42] vertretene Anschauung, daß der hier beobachteten Dilatation der kleinsten Gefäße eine gefäßerweiternde Wirkung aus den Gewebszellen freiwerdender Substanzen zugrunde liegen müsse. Dies jedoch mit der Einschränkung, daß es sich nicht, wie Lewis annimmt, um eine in allen Fällen einheitliche „H-Substanz" handelt, der nach der Auffassung des letzteren Autoren die Eigenschaft eines normalen Stoffwechselproduktes zukommt. Die Bildung derartiger Substanzen wird nach Krogh's Auffassung durch Sauerstoffmangel im Gewebe bedingt, tritt also in allen Fällen auf, in denen aus irgendeinem Grund eine Störung der Blutzufuhr gesetzt wird. Er spricht von der Möglichkeit, daß es sich bei der nach Wärmeeinwirkung beobachteten Hautrötung, bei der ein schnellerer Sauerstoffverbrauch stattfindet, sowie bei der während der Arbeit auftre-

[41] Krogh, loc. cit.

[42] Lewis, zit. nach Krogh, loc. cit.

tenden Hyperaemie im Muskel, um den gleichen Mechanismus handelt. Das etwas abweichende Verhalten der Hautreaktionen auf Strahlenreize (langsames Eintreten der Wirkung) veranlaßte Krogh zu der Auffassung, daß es sich mindestens um zwei verschiedene Substanzen handeln müsse, eine wenig diffusible mit großem Molekül, die für das Zustandekommen der „langsamen Reaktionen" (Veränderungen der Haut durch Bestrahlung) verantwortlich sein soll, und eine leicht diffusible, histaminähnliche mit kleinem Molekül, welche die Ursache der akuten indirekten Reaktion (mechanische, chemische, thermische Reizung) sein soll. Die von Krogh auch als „H-Kolloid" bezeichnete, wenig diffusible Substanz bleibt im Gewebe liegen, während die andere, so schnell wie sie entsteht, wieder daraus verschwindet; auch fehlt ihr die für letztere charakteristische Fähigkeit zur Bildung eines reflektorischen roten Hofes, ebenso verursacht sie keine Schmerzempfindung. Krogh schließt daraus, daß eine Reizung sensibler Nervenendigungen, die umgekehrt auch Bildung von „H-Substanz" verursachen kann, in diesem Falle nicht stattfindet. In diesem Zusammenhang sei auf die schon früher erwähnten Ergebnisse Ebbeckes hingewiesen, der für das Zustandekommen der Kapillarerweiterung bei lokaler Gewebsreizung gleichfalls eine Schädigung der Gewebszellen sowie eine hierdurch bedingte Wirkung von Stoffwechselprodukten auf die Kapillarwand verantwortlich macht.

Das Problem der chemischen Konstitution dieser Substanzen harrt noch der Klärung. So viel steht immerhin fest, daß die als „H-Substanzen" bezeichneten Wirkstoffe eine große Ähnlichkeit mit dem Histamin besitzen, in einer bestimmten Zahl von Fällen vielleicht mit ihm identisch sind. Holzbach[43] hebt die Ähnlichkeit zwischen den durch „H-Substanzen" hervorgerufenen Vergiftungsbildern und den bei der Entstehung des toxischen Kollapses auftretenden Erscheinungen hervor. Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang sein Hinweis auf die Ergebnisse von Kruse und Selter[44], der im folgenden zitiert sei: „Kruse und Selter haben in der Leibessubstanz vieler Bakterien, so bei Typhus- und Ruhrbazillen, Kapillargifte gefunden, und auch bei der Blutgerinnung, beim Zerfall der Blutplättchen z. B., treten pharmakologisch aktive Substanzen auf, die gegenüber dem glatt muskulären Organ ein ähnliches pharmakologisches Verhalten zeigen wie das Histamin." Daß intravenöse Injektion von Bakterientoxin eine Kapillarerweiterung hervorzurufen vermag, konnte Holzbach an Versuchen, die an dekapitierten Katzen vorgenommen wurden, zeigen. Holzbach beobachtete am Mesenterium der Versuchstiere, nachdem durch die Wirkung peripherer Gefäßzentren der zunächst infolge Gefäßerschlaffung stark gesunkene Blutdruck bis zu einem gewissen Grade

[43] Holzbach, loc. cit.

[44] Kruse und Selter, zit. nach Holzbach, loc. cit.

wiedergekehrt war, nach der Injektion das Aufschießen zahlreicher Zwischenkapillaren, verbunden mit weiterem Sinken des Blutdrucks, Durchlässigkeit der Kapillarwände für Blutelemente bis zum Eintritt der vollkommenen Stase und gleichzeitig vollständigem Absinken des Blutdrucks. Histologische Untersuchungen an Bauchorganen von Kaninchen, die mit Pyocyaneusbazillen oder Dysenterietoxin vergiftet waren, ergaben ebenfalls das Bild einer hochgradigen kapillären Hyperaemie. Die von Holzbach schon früher hervorgehobene Analogie zwischen den durch Kapillargifte erzeugten Vergiftungsbildern und dem Ablauf des peritonitischen Kollapses findet hier im Tierversuch eine bemerkenswerte Parallele. Insbesondere zeigen die oben erwähnten an dekapitierten Katzen unternommenen Versuche, daß nicht die Ausschaltung des medullären Zentrums und ebensowenig die bedingte Übernahme der Tonusregulation durch periphere Zentren nach Ausschaltung des Zentralorganes, sondern einzig und allein die durch die injizierten Bakteriengifte erzeugte Kapillarvergiftung das endgültige Absinken des Blutdrucks und damit die Entwicklung des Kreislaufkollapses bedingt. Die von Holzbach beschriebenen Sektionsbefunde von Tieren, die mit Bakterientoxin vergiftet wurden, zeigen eine auffallende Übereinstimmung mit den von Faust und Heubner durch Kapillargifte hervorgerufenen Bildern. Holzbach selbst hat Versuche unternommen, in denen diese Analogie nachgewiesen wurde. Zusammenfassend gelangt Holzbach zu der Feststellung, „daß durch die Bakteriengifte anatomische Veränderungen hervorgerufen werden, die sich in nichts von den durch Kapillargifte bedingten unterscheiden. Hier wie dort sehen wir im Verlauf des Giftangriffs eine bedeutende Hyperaemie der sämtlichen Organe des Splanchnicusgebietes auftreten, die an vielen Stellen durch kleinere oder größere Blutaustritte ins Gewebe akzentuiert ist. Im Mikroskop sieht man an leichter zu untersuchenden Mesenterien gewaltige Vermehrung der weit gestellten Blutkapillaren, gelegentlich Austritt von Plasma und festen Bestandteilen aus der Blutbahn und schließlich den Stillstand der Blutströmung mit den charakteristischen Veränderungen der Blutkörperchensäule, die wir als Stase kennen gelernt haben. Das Tierexperiment zeigt uns, daß nicht die Lähmung der Gefäßnervenzentren, daß vielmehr der direkte Angriff der Bakterientoxine an der Kapillarwand diesen verhängnisvollen Zustand herbeiführt."

Was das klinische Bild des Kollapses anlangt, wurde schon von Romberg betont, daß eine Insuffizienz des Herzens nicht die primäre Ursache des Kreislaufversagens sein kann. Wie Holzbach hervorhebt, stimmen alle Autoren darin überein, daß bei der Entstehung des Kollapses ein mangelhaftes Blutangebot an das Herz mit daraus resultierendem Sinken des Blutdrucks zustande kommt.

Ein primäres Versagen des Herzens müßte eine entsprechende Überfüllung des Venensystems mit den dafür charakteristischen Symptomen hervorrufen, was beim Bilde des Kollapses nie beobachtet wird. Nach Holzbachs Auffassung hat man in der Tonusregulation des arteriellen Systems einen Kompensationsmechanismus zu erblicken. Sinkt infolge mangelhafter Füllung des Herzens der Druck, so wird dies zunächst durch eine Mehrarbeit des Herzens kompensiert. Reicht diese nicht mehr aus, so tritt die vom Gefäßnervenzentrum gesteuerte Verengung des arteriellen Systems ein. Diese letztere vermag die Katastrophe jedoch nur so lange aufzuhalten, als der nötige Widerstand von seiten des Kapillarsystems nicht aufgehoben ist. Hört der Widerstand nach der Peripherie hin auf, so kommt es zu einem Versacken des Blutes im Kapillarsystem.

Eppinger[45] unterscheidet neben einer haemodynamischen und einer protoplasmatischen Form des Kollapses eine orthostatische sowie eine Blutverlustform. Gemeinsam ist den drei erstgenannten das Liegenbleiben des Blutes in der Peripherie mit den daraus resultierenden Folgen für das gesamte Kreislaufgeschehen. Das Gefäßsystem wird gewissermaßen zu weit für die umlaufende Blutmenge; die zirkulierende Blutmenge nimmt ab; der Rückfluß zum Herzen wird mangelhaft, die Füllung des Herzens unzureichend; das Herz vermag nicht mehr genügend große Blutmengen auszuwerfen; der Kreislauf bricht zusammen. Die Ursache für die protoplasmatische Form des Kollapses (z. B. Histaminschock, Peptonschock) sieht Eppinger in einer Schädigung der Kapillarwand. Die letztere verliert ihre Eigenschaft als semipermeable Membran. Sie wird durchlässig für Plasmaeiweißkörper. Es kommt zu einer Abwanderung des Blutplasmas in das umliegende Gewebe, erkennbar an einer Eindickung des Blutes (Ansteigen der Erythrozytenzahl, Vermehrung des Haemoglobinwertes) ohne entsprechende Eindickung des Plasmas, die lediglich auf einen Wasserverlust schließen lassen müßte. Hinsichtlich der Einzelheiten sei auf die Originalarbeit verwiesen. In Eppingers feinsinnigen Versuchen hat die Theorie der Kapillarvergiftung erneut ihre Bestätigung gefunden. Eppinger ist es gelungen, den Übertritt von Plasma aus den Blutkapillaren ins Gewebe an histologischen Schnitten einwandfrei nachzuweisen. Dieser protoplasmatischen Form des Kollapses stellt Eppinger jene des reinen Vasomotorenkollapses gegenüber, der durch „Versackung" des Blutes im Gefäßsystem zustande kommt. Bei diesem zentralen Kollaps wird die verringerte Füllung des Herzens durch Sinken des Gefäßtonus im Bereich der venösen Kapillaren bewirkt, im Gegensatz zum „peripheren Kollaps", bei dem die durch Plasmaverlust infolge Kapillarwandschädigung eintretende Bluteindickung zum gleichen Resultat führt.

---

[45] Eppinger, Kaunitz, Popper, Die seröse Entzündung, 1935.

Nach dem heutigen Stande des Wissens um das Kollapsproblem können wir sagen, daß die Ursachen des als Kollaps bezeichneten Krankheitsbildes sicherlich nicht einheitlich sind, ganz abgesehen von dem Ineinandergreifen der verschiedensten Faktoren bei dem Zustandekommen des Kreislaufversagens. Ebenso sicher ist aber auch, daß es Kollapsformen gibt, denen als Ursache primär eine Kapillarvergiftung zugrunde liegt, so vor allem beim toxischen, speziell beim peritonitischen Kollaps.

Unter diesem Gesichtspunkte ist auch die Therapie zu betrachten. Peripher angreifende Mittel nach Art der gebräuchlichen Kreislauftonika können nur so lange erfolgreich in Anwendung gebracht werden, als sich durch eine Anregung der Vasokonstriktion, also durch eine Einengung der Strombahn, das entstandene Mißverhältnis zwischen zirkulierender Blutmenge und Weite der Gefäße ausgleichen läßt; sie müssen aber in dem Moment versagen, in dem eine Schädigung der Kapillarwand eingetreten ist, das Blut im Kapillarbereich liegen bleibt und die Plasmawanderung ins Gewebe beginnt. Einzig und allein brauchbar wäre hier ein Medikament, das in der Lage ist, die Kapillarwand zu kitten und das im Kapillarstromgebiet verlorene Blut wieder in die Zirkulation zurückzubringen (Holzbach). Im Tierversuch vermag das Bariumchlorid diese Forderung, wie Holzbachs Untersuchungen gezeigt haben, weitgehend zu erfüllen. Für die Therapie ist der Baryt infolge seiner giftigen Nebenwirkungen zur Anwendung nicht geeignet. Über ein ihm in der Wirkung auf das Gefäßsystem gleichwertiges Mittel ohne toxische Nebenwirkung verfügen wir bisher nicht. Wie Eppinger[46] berichtet, sind u. a. das Pyramidon, das Novalgin, das Prontosil sowie das Chinin imstande, bei Krankheitsbildern mit den Symptomen einer „serösen Entzündung" permeabilitätsändernde Wirkungen hervorzurufen. Durch Untersuchungen mit Novalgin konnte Eppinger eine Hemmung des die Permeabilität der Kapillarwände steigernden Einflusses des Histamins und ihm in dieser Beziehung verwandter Gifte nachweisen. Ebenso scheinen Vitamine sowie Hormone einen Einfluß auf die Permeabilität der Kapillarwände auszuüben. Das gleiche gilt vom Calcium. Ein Medikament, das den angegebenen Forderungen jedoch voll genügen könnte, steht leider zur Zeit noch aus.

[46] Eppinger, Über Permeabilitätsänderungen im Kapillarbereiche, Verh. d. Dtsch. Gesellschaft f. Kreislaufforschung, XI., 1938.

Lebenslauf

Am 28. September 1910 wurde ich als Sohn des Regierungsbaumeisters Theodor Wagner und seiner Frau Elfriede, geb. Eitel, in Straßburg/Elsaß geboren. In den Jahren 1920—29 besuchte ich das Staatliche Gymnasium in Karlsruhe sowie das Staatliche Burggymnasium am Adolf-Hitler-Platz in Essen, wo ich zu Ostern 1929 das Reifezeugnis erlangte.

Zum Sommersemester 1929 bezog ich die Universität in Freiburg i. Br., zu Ostern 1932 die Universität in Münster i. W., wo ich im Herbst 1932 das ärztliche Vorexamen und im Sommer 1936 das ärztliche Staatsexamen ablegte. Vom 15. August 1936 bis 14. August 1937 legte ich das praktische Jahr in vorgeschriebener Weise ab und erhielt im August 1937 die Bestallung als Arzt mit Geltung vom 15. August 1937.